

VU Research Portal

Juxtarenal aortic aneurysms: Aspects of treatment and reduction of postoperative complications

Yeung, K.K.

2013

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Yeung, K. K. (2013). *Juxtarenal aortic aneurysms: Aspects of treatment and reduction of postoperative complications*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl



Nederlandse samenvatting

SUMMARY IN DUTCH

Nederlandse samenvatting

Juxtarenale aorta aneurysmata: aspecten van de behandeling en reductie van postoperatieve complicaties.

Introductie

Vijf tot acht procent van de mannelijke populatie boven de 60 jaar heeft een pathologische verbreding van de grote lichaamsslagader: een aneurysma van de aorta. Bij vrouwen komt dit voor in 0,7-1,5%. Meestal is deze verwijding in de buik gelegen en begint ruim onder de nierslagaders (nierarteriën). Dit wordt een infrarenaal abdominaal aorta aneurysma (AAA) genoemd. Vijftien procent van deze AAAs beginnen vlak naast of net onder de nierarteriën, en worden dan juxtarenaal aorta aneurysma (JAA) genoemd. Mogelijke oorzaken van AAAs zijn atherosclerose, degeneratieve processen in de vaatwand van de aorta, erfelijke stoornissen en omgevingsfactoren zoals roken. Meestal hebben patiënten geen klachten en wordt bij toeval een AAA ontdekt op bijvoorbeeld een echo of CT-scan welke werd gemaakt voor een ander doel. Meestal treden de symptomen pas op als het aneurysma gescheurd is: pijn in de rug en onderbuik en shock. Na ruptuur van een aneurysma (RAAA) overlijdt tot 50% van de patiënten nog voordat het ziekenhuis wordt bereikt en kan de uiteindelijke mortaliteit oplopen tot 90%.

Aangetoond is dat met toenemende diameter van een aneurysma het risico op een ruptuur ook toeneemt. In de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Vaatchirurgie wordt aanbevolen om AAAs gepland te opereren wanneer ze een bepaalde diameter bereiken: bij mannen 55 mm en bij vrouwen 50 mm, of bij een groei van meer dan 5 mm per jaar. Bij kleinere diameters of bij afwezigheid van groei is de kans op ruptuur erg klein. Bij symptomen als rugpijn of buikpijn in afwezigheid van een ruptuur spreken we van een symptomatisch AAA, en wordt urgent geopereerd om een ruptuur te voorkomen. De operatieve behandeling van AAAs kan bestaan uit endovasculair herstel (Endovascular Aneurysm Repair oftewel EVAR) of open herstel waarbij via een laparotomie (openen van de buikholte) een kunststof prothese wordt ingehecht ter vervanging van het aorta aneurysma. Bij EVAR wordt er via de liesslagaders een stent geschoven in het aorta aneurysma, wat een minimaal invasieve procedure is. Echter niet alle AAAs zijn geschikt voor EVAR. Bij een aneurysma dat te dicht bij de nierarteriën begint, zoals bij JAAs, kan de stent zich bij een normale diameter van de aorta niet vastzetten onder de nierarteriën, omdat de lengte van gezonde vaatwand dan te gering is. In deze situatie is een open herstel vaak nodig. Bij open herstel van JAAs is het nodig om een klem op de aorta te plaatsen boven de nierarteriën. Een groot nadeel hiervan is dat dit een periode

zonder bloedsdoorstroming in de nieren induceert. Na verwijdering van de klem komt de bloedstroom naar de nieren weer op gang, hetgeen leidt tot ischemie-reperfusie schade van de nieren, met vaak postoperatief nierfalen tot gevolg.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift dient om nieuwe inzichten te krijgen in het voorkomen van postoperatief nierfalen bij JAA herstel door hetzij de nieren te koelen tijdens open operaties of door mogelijkheden voor endovasculair herstel (via EVAR) te vergemakkelijken. Deel I van dit proefschrift beschrijft de klinische studies waarin postoperatief nierfalen wordt voorkomen door de nieren te koelen gedurende open herstel van JAA. Deel II behandelt de pathofysiologie van nierfalen bij JAA herstel en waarom nierkoeling effectief is om nierfalen te voorkomen. In deel III worden nieuwe methoden onderzocht voor behandeling met EVAR bij JAA herstel.

Deel I. Juxtarenale aorta aneurysmata: nierkoeling en reductie van postoperatief nierfalen.

De klinische studies.

Renale ischemie-reperfusie is één van de meest voorkomende oorzaken van acuut nierfalen, hetgeen weer kan leiden tot dialyse-afhankelijkheid en multipel (meervoudig) orgaan falen (MOF). Een belangrijke oorzaak van renale ischemie treedt op tijdens aortachirurgie waarbij de aorta boven de nierarteriën wordt afgeklemd, wat nodig is bij open herstel van JAAs. Er zijn verschillende methoden en technieken om de nierfunctie te preserven tijdens JAA operaties. Eén mogelijke methode is om de nieren tijdelijk te koelen gedurende de renale ischemietijd. Deze methode is afgeleid vanuit de transplantatiegeneeskunde waar de organen gekoeld worden om deze tijdens transport te preserven. In de praktijk wordt in verschillende klinieken de gekoelde preservatiemethode reeds selectief gebruikt bij hoog risico patiënten (waarbij men langdurig renale ischemie verwacht rond de operatie of bij patiënten met preoperatieve nierinsufficiëntie). Het is echter nog niet aangetoond of koeling van de nieren ook daadwerkelijk vermindering geeft van postoperatieve nierschade, waardoor de techniek maar zelden wordt toegepast tijdens reguliere aortaoperaties.

In **Hoofdstuk 2** hebben we een systematisch literatuuronderzoek (systematic review) uitgevoerd om te kijken hoe vaak nierfalen gerapporteerd wordt na JAA operaties en hoe vaak er nierkoeling wordt toegepast. Tussen 1986 en 2008 zijn er eenentwintig studies gepubliceerd waarin 1256 patiënten worden beschreven. De perioperatieve mortaliteit was 2.9% en de incidentie van dialyse 3.3%. Nierinsufficiëntie na de operatie kwam 0-28%

voor (mediaan 12,5%). In zes studies is er selectief nierkoeling toegepast gedurende renale ischemie bij hoog risico patiënten en slechts in één studie is er routinematig nierkoeling toegepast bij alle patiënten (onze eigen studie beschreven in Hoofdstuk 3).

We hebben in onze kliniek retrospectief gekeken naar het effect van gekoelde preservatie van de nieren tijdens renale ischemie bij electief (dit wil zeggen vooraf geplande) en acuut geruptureerde JAA-operaties. In **Hoofdstuk 3** beschrijven we de resultaten van de toepassing van standaard routinematige nierkoeling bij electieve JAA operaties. Nierkoeling werd gegeven gedurende de renale ischemieperiode (tijdens de suprarenale klemperiode). De nieren werden geperfundeerd met een NaCl 0,9% oplossing met een initiële temperatuur van 4°C via 9 French “balloon-tipped Pruitt irrigation catheters”, welke ingebracht waren in de ostia van de nierarteriën via het geopende aneurysma. De resultaten lieten zien dat, in deze weliswaar kleine studie, bij gestandaardiseerde nierkoeling niemand postoperatief nierfalen ontwikkelde en niemand is overleden gedurende de opname en in de periode van 30 dagen postoperatief.

In **Hoofdstuk 4** hebben we acuut herstel van geruptureerde JAAs retrospectief onderzocht. Hierbij bleek dat we in bijna de helft van de acute patiënten nierkoeling hebben toegepast gedurende de JAA operatie. In totaal hadden 11 van de 21 patiënten postoperatief nierinsufficiëntie en ook 11 van de 21 patiënten ontwikkelden multipel orgaan falen (MOF). Bij tien patiënten werd nierkoeling toegepast; in deze subgroep was de postoperatieve mortaliteit 2/10 versus 8/11 in de subgroep zonder nierkoeling. Postoperatief nierfalen werd gezien in 1/10 in de subgroep waarbij nierkoeling was toegepast, versus 10/11 waarbij geen nierkoeling toegepast was; MOF kwam in 2/10 versus 9/11 voor.

Uit deze studies blijkt dat nierkoeling gedurende renale ischemie bij JAA operaties belangrijk is en postoperatief nierfalen en mortaliteit voorkomt (met name in de geruptureerde situatie). De nieren lijken vooral in acute situaties een cruciale rol te spelen bij de ontwikkeling van multipel orgaan falen, shock en sepsis, wat uiteindelijk kan leiden tot de dood.

Deel II. Juxtarenale aorta aneurysmata: nierkoeling en reductie van postoperatief nierfalen en colon schade.

Experimentele studies.

De bovenstaande studies hadden onze interesse naar de werking van nierkoeling op nierfunctie gewekt. Wij hebben om deze reden de ontwikkeling van postoperatief nierfalen bij JAA operaties en de effecten van nierkoeling verder onderzocht in een representatief “JAA operatie model” in ratten.

De pathofysiologie van nierfalen en multipel orgaan falen na aortaoperaties is nog steeds niet opgehelderd. Eén van de mogelijke mechanismen is dat schade in de organen na ischemie-reperfusie komt door een uit balans geraakte stikstofmonoxide (NO)-productie. NO is een vasodilator en heeft ook een belangrijke invloed op de vorming van zuurstofradicalen, welke op hun beurt zeer schadelijk voor het herstel van de nieren kunnen zijn. NO zorgt voor een goede doorbloeding van de organen met name tijdens stress (operatie, infectie). Asymmetrisch dimethylarginine (ADMA) is een endogene (door het lichaam zelf geproduceerde) NO-remmer. De nieren reguleren de ADMA-concentraties in het bloed en zorgen ervoor dat deze concentraties niet te hoog worden. Hoge ADMA-concentraties zijn geassocieerd met slechte overlevingskansen bij ernstig zieke patiënten.

In **Hoofdstuk 5** hebben we JAA herstel in ratten gesimuleerd. Hieruit bleek dat tijdens de JAA operatie niet alleen de renale ischemiefase voor nierfalen zorgt, maar ook de reperfusiefase zeer schadelijk is. Bij een JAA operatie wordt er een klem op de aorta geplaatst boven de nierarteriën en een klem op de aortabifurcatie zodat het aneurysma geopend kan worden. Nadat de proximale anastomose klaar is, zal de proximale klem verplaatst worden van boven de nierarteriën naar onder de nierarteriën zodat de nieren weer doorbloed worden. Dan wordt de distale anastomose verricht en vervolgens worden alle klemmen verwijderd (de klem onder de nierarteriën en de klem op de bifurcatie). De nieren ondergaan niet alleen ischemie en reperfusie tijdens JAA operaties, maar ze worden ook hemodynamisch verstoord. Wanneer de klem onder de nierarteriën gepositioneerd is krijgen de nieren na een renale ischemietijd in één keer veel bloed toegevoerd met relatief hoge drukken. Vervolgens zullen er bij het verwijderen van beide klemmen zuurstofradicalen uit de onderste ledematen vrijkomen. Doordat het bloed weer doorstroomt naar de benen zal er tevens een korte bloeddrukdaling en een verminderde bloeddoorstroming in de nieren optreden. Nierfalen na JAA herstel komt dus door ischemie-reperfusie schade van de nieren en door een verstoorde hemodynamiek.

In **Hoofdstuk 6** hebben we JAA herstel nagebootst in ratten en hierbij de nieren geperfundeerd met warme of koude 0.9% NaCl oplossing gedurende renale ischemie, en dit vergeleken met renale ischemie zonder perfusie. Hierin hebben wij het NO-systeem, oxidatieve stress, inflammatie en nieuwe markers voor nierschade (naast het bekende creatinine) onderzocht. In de rattenstudie bleek dat gekoelde nieren tijdens JAA-herstel ADMA nog kunnen klaren en hiermee in verschillende organen een grotere beschikbaarheid van NO aanwezig blijft, waardoor in elk geval de nieren een betere doorbloeding vertoonden met verminderde oxidatieve stress en verminderde inflammatie ten opzichte van niet-gekoelde nieren. Verder onderzochten we in dit hoofdstuk niet alleen ischemie-reperfusieschade van de nieren, maar hebben we ook naar een relatie met multipel orgaan falen gezocht (zie Hoofdstuk 7, onderstaand).

In **Hoofdstuk 7** hebben we het colon onderzocht na JAA operaties bij ratten en ook hierbij gekeken naar het effect van nierkoeling. Colonschade, en vooral schade in het laatste deel van het colon, het sigmoid, komt voor in 5-10% na electieve AAA operaties en in 10-60% na acute AAA operaties. Dit kan optreden door hypoperfusie van het sigmoid door inadequate collaterale bloedvoorziening van de arteria mesenterica superior en de hypogastrische arteriën. In onze rattenstudie bleek in alle ratten na JAA herstel beginnende sigmoidschade voor te komen. In het sigmoid van de ratten die JAA-herstel met nierkoeling hadden ondergaan werd verminderde inflammatie in de darmwand gezien met een behouden doorstroming van de kleinste bloedvaten (microcirculatie). Gekoelde nieren bleken ADMA nog voldoende te klaren en hierdoor bleef blijkaar het aanbod van NO genoeg om ook in de darmen een goede bloeddorstroming te behouden. Nierkoeling gedurende JAA herstel blijkt dus postoperatief nierfalen en multipel orgaan falen te kunnen voorkomen en postoperatieve mortaliteit te verlagen.

Deel III. Nieuwe endovasculaire technieken voor herstel van aorta aneurysmata.

Experimentele studies.

Een andere behandeloptie van AAAs is endovasculair herstel (Endovascular Aneurysm Repair oftewel EVAR). Bij EVAR wordt er via de liesslagaders een stent ter plaatse van het aorta aneurysma geschoven. Niet alle patiënten met een AAA kunnen endovasculair behandeld worden. De liesslagaders van patiënten kunnen bijvoorbeeld een te gekronkeld verloop hebben, een stenose hebben of te verkalkt zijn. In **Hoofdstuk 8** hebben we een nieuwe benadering onderzocht in een humane kadaverstudie. Hierbij werd de aorta thoracalis descendens onder videoscopische assistentie direct aangeprikt om vervolgens de juxtarenale aorta (verlopend naast de nierarteriën) en de aorta thoracalis ascendens te

kunnen stents. Dit bleek een goede alternatieve methode te zijn om de aortaboog en de juxtarenale abdominale aorta te benaderen.

In het geval van een JAA, begint het aneurysma te dicht bij de nierarteriën en is de hals te kort om de stent te kunnen plaatsen. In deze situatie kan er gebruik gemaakt worden van gefenestreerde stents of stents met zijtakken, zodat de nierarteriën ook gestent worden. Deze stents worden op maat gemaakt, waardoor de stents vaak alleen in electieve situaties bij een patiënt geplaatst kunnen worden (gemiddelde levertijd van 2 maanden). De zogenaamde “chimney graft” (CG) techniek maakt gebruik van parallelle stents naast de hoofdstent in de aorta en behoudt zo de perfusie naar viscerale en renale bloedvaten bij aneurysmata met een ‘moeilijke’ hals. Een belangrijk voordeel hierbij is dat het in acute situatie geplaatst kan worden, omdat er standaard stents (d.w.z. stents die al kant en klaar op de angiokamer standaard aanwezig zijn) gebruikt kunnen worden. Echter door een mogelijk slechte “sealing” (of “aansluiting”) van CGs en de hoofdstent in de aorta ontstaan zgn. “gutters” (nauwe kanalen), welke tot endoleaks (lekkages) kunnen leiden. Meerdere studies hebben aangetoond dat deze lekkages bij kleine “gutters” spontaan verdwijnen. Er zijn een aantal patiëntenstudies bekend waarin de CG techniek gebruikt wordt. Echter zijn er weinig studies bekend die de optimale configuratie tussen CGs en de hoofdstent hebben onderzocht.

In **Hoofdstuk 9** hebben we een studie verricht in een in-vitro aneurysma model met als doel het vinden van de optimale CG configuratie waarbij “gutters” en compressie van de stents minimaal waren. CG configuraties met verschillende maten Excluder hoofdstents en zelf-ontplooïende Viabahn en ballon-ontplooïende Atrium stents (CG’s) werden getest in in-vitro, silicone aneurysma-modellen. De configuraties werden gescand in een MSCT-scanner (Philips). De resultaten lieten zien dat bovenin de “sealing” zone de “gutters” significant groter waren met ballon-ontplooïende Atrium CGs dan met zelf-ontplooïende Viabahn CGs in combinatie met een 23 mm Excluder hoofdstent. Compressie van de hoofdstent was het grootst wanneer 12 en 13 mm CGs werden gebruikt in vergelijking met 6 mm CGs. Deze studie geeft weer dat verschillende stents en stent-groottes verschillende eigenschappen hebben die mogelijk niet de meest optimale configuratie leveren als ze samen worden geplaatst als chimney configuratie.

Hoofdconclusie

Postoperatief nierfalen na open juxtarenale aorta operaties komt vaak voor. De klinische en experimentele studies in dit proefschrift tonen aan dat postoperatief nierfalen na open juxtarenale aorta operaties te voorkomen is door de nieren te perfunderen met koud fysiologisch zout gedurende de periode waarin er geen bloeddorstrooming is door de nieren. Tijdens de operatie is de hemodynamiek verstoord en dit heeft een nadelig effect op de nieren. Echter door de nieren te koelen behouden zij hun functie om onder andere assymetrisch dimethylarginine (ADMA) te klaren. Door voldoende klaring van ADMA blijft de beschikbaarheid van stikstofmonoxide intact om genoeg bloeddorstrooming in onder andere de nieren en de darmen te handhaven. Een goede bloeddorstrooming door de organen voorkomt multipel orgaan falen. Naast open herstel kan ook endovasculair herstel van juxtarenale aorta aneurysmata toegepast worden. Echter deze techniek is nog relatief ingewikkeld. Het is vereist om deze techniek te optimaliseren en te actualiseren zodat op de meest effectieve en veilige manier minimaal invasief een juxtarenaal aorta aneurysma hersteld kan worden.

